FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Fernand MATHET

Né le 7 Octobre 1905, à Belvès (Dordogne).

DE L'ACTION de certains Extraits pancréatiques dans le Traitement de l'Angine de Poitrine

Travail du Service du Professeur VAQUEZ

Président : M. LŒPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1930

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

Fernand MATHET

Né le 7 Octobre 1905, à Belvès (Dordogne).

DE L'ACTION
de certains Extraits pancréatiques
dans le Traitement
de l'Angine de Poitrine

Travail du Service du Professeur VAQUEZ

Président : M. LŒPER, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

EDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e^ Arr.)

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. ROGER
I. — Professeurs	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CUNÉO
Physiologie	ROGER
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	N...
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LŒPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET
Clinique médicale	CARNOT, BEZANÇON, ACHARD, Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, HARTMANN, LEJARS, GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE, BRINDEAU, JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD
Professeur sans chaire	BRANCA
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.	CHABROL	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	CHEVALLIER	Pathologie médicale.
BARD	Pathologie chirurgicale.	de GAUDARD d'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
BINET	Physiologie.	DOGNON	Physique.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.	DONZELOT	Pathologie médicale.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.	ÉCALLE	Obstétrique.
BRULÉ	Pathologie médicale.	FEY	Urologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.	GARNIER	Pathologie expérimentale
CATHALA	Pathologie médicale.	GASTINEL	Bactériologie.
		GATELLIER	Pathologie chirurgicale

MM.	
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBE Henri.	Chimie biologique.
LAROCHE	Pathologie médicale.
LEMAITRE ...	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MERCIER (F).	Pharmacologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.

MM.	
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
OBERLING.. .	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET,.....	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur).....	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.	
ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstétricale.

MM.	
LERI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé, Professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerees comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

À MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOEPER,

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de ma très vive reconnaissance.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Henri VAQUEZ

Professeur de la clinique thérapeutique médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur de me compter parmi ses élèves et qui m'a inspiré le sujet de ma thèse.

Hommage respectueux de ma profonde admiration.

A Monsieur le Docteur R. GIROUX

Ancien chef de la Clinique de la Faculté de Médecine

Avec nos sentiments de profonde reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer au cours de l'élaboration de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Professeur F. WIDAL (*in memoriam*).
M. le Professeur GOSSET.
M. le Professeur LECÈNE (*in memoriam*).
M. le Professeur Agrégé CADENAT.

Externat

M. le Professeur Pierre DUVAL.
M. le Docteur RIVET.
M. le Professeur VAQUEZ.
M. le Docteur DEVRAIGNE.
M. le Docteur BOIDIN.

A Monsieur le Professeur Agrégé DONZELOT,

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur MONQUIN,

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur AMELINE

Chirurgien des Hôpitaux

A Messieurs les Drs BORDET et GÉRAUDEL

A Messieurs les Docteurs BENDA, CHASTANG, GANEM, GLEY, GODEL, KISTHINIOS, LELONG, LÉVY, LOUVEL, LEMAIRE, MÉNEGAUX, MERLE, D'AUBIGNE, OLRY, PLICHET.

HISTORIQUE

L'action favorable des extraits pancréatiques sur les troubles cardio-vasculaires, fut découverte incidemment chez des diabétiques en cours de traitement par l'insuline. On remarqua notamment, que chez certains malades qui présentaient des accès angineux, et qui étaient traités pour leur diabète par les extraits pancréatiques et l'insuline, les crises douloureuses avaient tendance à disparaître sous l'action de ce traitement.

Heteny et Théodore Budingen, en 1926, ont ainsi noté en utilisant ces extraits, une amélioration très nette des crises d'angine de poitrine chez les diabétiques.

Budingen a remarqué une fois des résultats analogues dans des cas d'angor secondaire à des lésions probables des coronaires en se servant d'insulines associées à des injections glycosciques.

Puis certains auteurs eurent l'idée d'essayer l'action de l'insuline dans des crises angineuses chez des sujets non diabétiques.

En 1927, Ambard, Schmidt et Humbert, ont noté, dans ces conditions, la cessation presque immédiate des

crises. Cette amélioration a duré pendant plusieurs semaines. Les malades n'ont pas été revus par la suite.

Plus récemment, René Giroux et N. Kithinios, ont repris la question. Dans quatre observations, les bons effets de l'insuline sur les crises d'angor ont été particulièrement nets. Dans les cas favorables, les malades ont accusé une atténuation de leurs douleurs dès la quatrième ou cinquième injection. Dans une observation, dès la cinquième injection, les douleurs angineuses, qui avant le traitement étaient quotidiennes, avaient totalement disparu. La durée d'action a paru assez longue, car dans deux cas, le malades n'ont pas présenté de crises pendant plus de trois mois.

Cependant, certains malades ont été obligés de subir des cures répétées, mais en tout cas assez espacées.

Vers la même époque, certains auteurs ont essayé le même traitement chez des malades atteints d'affection du système artériel en dehors de tout diabète. Ambard, puis Vaquez et Yacoel ont aussi montré les bons effets des préparations insuliniques dans les artérites sténosantes des membres.

Tous ces faits n'avaient d'ailleurs rien d'étonnant étant donné ce que nous savions déjà sur le rôle éventuel de certaines glandes endocrines, et notamment du pancréas dans la genèse de la sclérose artérielle, rôle qui a été très bien mis en évidence par Hoppe Seyler qui a trouvé à l'autopsie des malades porteurs de lésions artérielles des lésions pancréatiques diffuses.

Cependant dans de nombreux cas ainsi traités, les auteurs précités notèrent quelques insuccès. On pouvait

d'abord logiquement penser que ces échecs étaient dus à la diversité des cas cliniques. Mais on pouvait tout aussi bien les attribuer à la méconnaissance des extraits pancréatiques injectés. D'autant plus que l'on s'expliquait mal par quel mécanisme l'insuline agissait en pareil cas. Ce n'était certainement pas par l'action de l'extrait pancréatique sur la glycémie, puisque, pour éviter tout accident, les malades étaient soumis à un régime riche en hydrate de carbonne, absorbaient avant chaque injection une quantité suffisante de sucre, et qu'on n'observait pas à la suite, par des examens pratiqués en série, une hypoglycémie marquée.

D'autre part, en expérimentant avec des insulines de diverses provenances. P. Gley et N. Kisthinios notèrent des effets très différents sur la circulation. Ils en ont conclu, fait capital, que l'action favorable des extraits pancréatiques injectés étaient dus, non à l'insuline, mais à une substance extractive provenant elle aussi du pancréas, et dont les préparations d'insuline contiennent encore, suivant les cas, une quantité plus ou moins grande. Ils ont eu soin de s'assurer que cette substance n'avait rien à faire avec les peptones, avec la choline (fait bien connu depuis les travaux de Pachon) et avec l'histamine (fait connu également depuis les travaux de S. Vincent) et ils en ont donné, comme nous le verrons plus loin, des preuves concluantes.

Cette substance ils l'ont isolée et ont obtenu un produit privé de pouvoir hypoglycémiant et ayant conservé la propriété d'agir sur la circulation en produisant au moins chez l'animal, une hypotension manifeste.

C'est avec cet extrait pancréatique désinsulinisé dont nous verrons plus loin la préparation et le mode d'étalonnage physiologique que tout récemment Vaquez, Giroux et Kisthinios ont traité des malades atteints d'angine de poitrine. Nous reviendrons plus tard au sujet de nos observations personnelles sur les travaux de ces auteurs.

Nous n'avons d'ailleurs fait que reprendre méthodiquement la question et c'est la même préparation qui a servi à traiter nos malades.

Cet extrait pancréatique présente, en effet, sur l'insuline, le gros avantage de pouvoir être injecté à des doses suffisantes pour être actives, sans craindre les accidents graves d'hypoglycémie, qui étaient toujours à redouter avec celle-ci.

Préparation de l'Extrait pancréatique désinsuliné

En faisant macérer du pancréas dans un mélange d'eau et d'alcool acidulé, on obtient une liqueur qui, après élimination de l'alcool par évaporation, contient la substance hypoglycémiante, c'est-à-dire l'insuline, et celle qui est hypotensive. On peut les séparer en précipitant l'insuline par une solution à demi-saturation de sulfate d'ammoniaque. Il se forme rapidement un précipité que l'on sépare par filtration. La liqueur filtrante est additionnée d'alcool à 95° jusqu'à titres 80° pour précipiter le sulfate d'ammoniaque en excès, on filtre. Puis le filtrat est débarrassé de l'acool par évaporation au bain-marie à une douce chaleur. On obtient finalement quelques centimètres cubes de liquide aqueux, le liquide contient encore quelques traces de sulfate d'ammoniaque (léger trouble par addition de Ba Cl^2), mais en trop faible quantité pour avoir une action physiologique quelconque.

L'extrait ainsi obtenu est complètement privé d'insuline, puisque injecté sous la peau d'un lapin, il ne provoque aucune hypoglycémie.

Par contre ce liquide a conservé son action sur la cir-

culation, puisque après injection sous la peau d'un lapin, on note une chute presque immédiate de la tension artérielle.

Cet extrait pancréatique désinsuliné est connu dans le commerce sous le nom d'Angioxyl.

Etalonnage physiologique de l'E. P. désinsuliné

Ainsi préparé, l'E. P. désinsuliné est dosé d'après le mode d'étalonnage physiologique des substances hypotensives de P. Gley et N. Kisthinios.

Au cours de nombreuses expériences d'hypotension provoquée, ces auteurs ont remarqué que les réactions hypotensives étaient très variables. C'est ainsi que la même dose du même produit injectée dans les veines du même animal ne donne pas toujours les mêmes résultats. La grandeur de la réaction peut même varier du simple au double. D'autre part, il n'y a qu'une proportionnalité très grossière entre la dose de substance injectée et la réaction enregistrée. Ces remarques les ont éloignés de prendre un mode d'étalonage basé sur la comparaison avec un étalon, ou sur la recherche d'une chute de pression de valeur déterminée. Dans les deux cas, en effet, il est indispensable que les réactions choisies soient constantes.

Les auteurs ont alors pensé à étalonner physiologiquement les substances hypotensives, en cherchant le seuil de réaction d'hypotension.

C'est une méthode qui a été employée par A. et B. Chauchard pour déterminer la chonaxie des nerfs vaso-dilatateurs ; c'est-à-dire à chercher l'intensité de l'excitant électrique d'un nerf vaso-dilatateur capable d'entraîner un abaissement de la pression juste enregistrable. En règle générale, la recherche des seuils d'excitabilité donne en électro-physiologie des résultats très constants. P. Gley et Kisthinios ont supposé que dans leurs expériences d'hypotension provoquée, où l'excitant n'était pas de nature électrique, mais clinique, la recherche du seuil de la réaction donnerait aussi des résultats invariables. Cette recherche consistait alors à déterminer la quantité minima de substance hypotensive capable de déterminer une chute de pression artérielle juste appréciable sur le tracé. Les résultats ont été conformes aux prévisions, et cette quantité minima est beaucoup plus constante que la chute de pression déterminée par des doses de substances moyennes ou fortes. Les auteurs ont alors proposé d'appeler unité hypotensive la quantité minime qui, injectée brusquement dans la veine jugulaire d'un lapin de 2 kg. provoque un abaissement de la pression artérielle juste appréciable sur le tracé. L'extrait pancréatique désinsuliné est ainsi dosé en unité hypotensive.

Les ampoules d'Angioxyl qui ont été utilisées pour nos malades contiennent chacune 20 unités hypotensives.

Le mode d'étalonnage physiologique a été critiqué par plusieurs auteurs, notamment par Boivin qui dit qu'il ne tient compte que d'un seul facteur : de l'intensité et non de la durée du phénomène. L'examen d'un tracé

d'hypotension provoqué peut d'ailleurs mettre en évidence d'autres caractères que les deux mentionnés par Boivin, notamment l'action sur le cœur, l'action sur la respiration. Mais Gley et Kisthinios n'ont eu uniquement en vue que de chercher un moyen d'apprécier l'activité des substances injectées, et non l'analyse des caractères de leurs actions physiologiques.

D'ailleurs, des titrages physiologiques universellement adoptés, comme celui de l'adrénaline ou celui de l'insuline ne reposent que sur l'étude d'un seul des phénomènes que leur injection produit dans l'organisme.

Nous ne voyons pas pourquoi cela ne suffirait pas pour l'extrait pancréatique désinsuliné.

Action physiologique (au Laboratoire)

ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE

L'action hypotensive des extraits pancréatiques totaux est connue depuis déjà longtemps.

Livon l'a signalé le premier en 1898. Puis Vincent et Sheen en 1903. Farini et Roncato, l'ont confirmé en 1910. Enfin en 1914, David Chaussé a remarqué dans le laboratoire du Professeur Pachon que cette chute de pression était brusque et transitoire.

L'extrait pancréatique désinsuliné provoque lui aussi, chez l'animal, une chute indiscutable de la pression artérielle.

L'injection de 1 cc. d'E. P. à un lapin le prouve (Fig. 1).

De plus, l'E. P. est capable de neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline.

On le démontre facilement par l'expérience suivante (Fig. 2).

Lapin mâle, 2.035 gr. Pression artérielle carotide droite, bout central, enregistrée avec un kymographe. Injection dans la veine jugulaire droite. Injection préalable de 0 gr. 02 de sulfate neutre d'atropine. Une injec-

tion de 0 gr. 00001 d'adrénaline donne une forte hypertension. Une injection de la même quantité d'adrénaline, additionnée à 1 cmc d'E. P. ne donne plus qu'une hypertension inférieure à la moitié de la précédente. Une injection de la même quantité d'adrénaline, additionnée à 2 cmc d'E. P. ne donne plus d'hypertension du tout ; au contraire, la réaction hypotensive prédomine.

Cette action hypotensive est unanimement reconnue. On discute seulement sur le mécanisme de cette hypotension.

Pour certains auteurs, cette hypotension serait due à la présence dans l'E. P. de choline, d'histamine et de peptones.

Pour démontrer le rôle joué par la *choline*, Villaret, Justin Besançon et Cachera, s'appuient sur les faits suivants :

1° L'E. P. injecté par voie sous conjonctivale produit la contraction du muscle irien.

2° L'E. P. fait contracter l'utérus isolé du cobaye. Sous l'influence de l'atropine, cette contraction se relâche, incomplètement d'ailleurs, en raison de la présence d'histamine.

Ces deux actions sont analogues à celles de la choline. D'ailleurs 3° l'acétylation augmente d'une façon considérable les propriétés hypotensives de l'E. P. par transformation de la choline en acétylcholine.

4° Enfin la présence de la choline est chimiquement démontrée par la formation de cristaux noirs d'iodure d'iodhydrate de choline avec le réactif de Florence.

Remarquons que ce ne sont là que des arguments de

présomption, les réactions physiologiques et chimiques qui ont été mises en avant n'étant pas spécifiques de la choline.

A ces arguments, P. Gley et Kisthinios ont opposé les conclusions du Professeur Pachon.

« La choline a été considérée comme la substance active des glandes endocrines dont les extraits, comme ceux de la thyroïde et du pancréas, injectés dans le torrent circulatoire, font nettement baisser la tension artérielle chez les animaux, chien ou lapin, en expérience. C'est là une erreur dont on peut d'ailleurs faire facilement la preuve.

« Mott et Halliburton, en 1899, ont démontré que la choline n'a plus aucun effet hypotenseur chez l'animal atropinisé. C'est là un fait de tous côtés vérifié, indiscutablement établi.

Or, Ladislas Haskovec a démontré, en 1895, que l'extrait de thyroïde conserve son effet hypotenseur après atropinisation préalable ; Karl Svehla, en 1896, a fait la même démonstration pour l'extrait de thymus, tandis que Swale Vincent et William Sheen, en 1903, ont démontré, de leur côté, que les extraits de foie, de rein, de rate et de pancréas, conservent leurs effets hypotenseurs chez l'animal atropinisé. La choline ne prend donc pas une part, du moins prépondérante, dans les effets hypothenseurs glandulaires. Des recherches poursuivies par une autre méthode sur le foie, le thymus, et l'hypophyse conduisaient également Parisot à formuler en 1909 cette conclusion.

Toutefois, la choline intervient-elle à un degré quel-

conque, si faible soit-il, mais appréciable ? Celà, les expériences précédentes ne suffisaient pas à permettre de le savoir. Mais celà pouvait être décidé, en recherchant si l'atropine, qui fait disparaître tout effet hypotenseur de la choline, laisse persister tout ou seulement partie de l'effet hypotenseur des extraits glandulaires.

« Il s'imposait donc d'étudier comparativement la grandeur d'effet hypotenseur produit par les extraits de glandes hypotensives avant et après atropinisation. C'est ce que H. Busquet et moi avons fait pour les principales de ces glandes. Chez le chien chloralisé, nous avons injecté par la veine saphène une même quantité de macération fraîche, soit de pancréas, soit de thymus, soit de tyhroïde dans l'eau salée physiologique : 1° chez l'animal normal, simplement chloralisé ; 2° chez le même animal après atropinisation alors qu'à disparu tout effet précédent et que s'est effectué le retour au régime circulatoire primitif. Chez un tel animal, nous avons enregistré, dans les deux ordres d'expériences à la fois, la pression artérielle et le tracé volumétrique du rein.

« Les multiples tracés que nous avons soumis en 1910 à la société de Biologie, démontrent nettement que l'effet hypotenseur, primitivement manifesté par les extraits du pancréas, de thymus, de thyroïde, persiste dans son intégralité, à la fin comme intensité et comme durée, après atropinisation préalable. La choline ne représente donc à aucun degré, l'élément hypotenseur des glandes endocriniennes hypotensives ».

P. Gley et N. Kisthinios ont renouvelé ces expériences

pour l'E. P. En comparant les 2 tracés des figures 3 et 4 obtenus en injectant 1 cc. d'E. P. avant et après atropinisation on peut effectivement se rendre compte que l'effet hypotenseur n'est modifié, ni en intensité ni en durée, par l'atropine.

Quant à la réaction de Florence, ces derniers auteurs insistent sur son infidélité, fait prouvé par Blanchetière et Chevalier qui ont montré que le réactif de Florence pouvait donner avec les acides gras un précipité que l'on peut confondre avec celui donné par la choline. les purines donnent également cette réaction qui n'est donc pas spécifique de la choline.

D'autre part, on sait que la choline donne avec le chlorure de platine un précipité de chloroplatinate de choline qui est actif sur la lumière polarisée. Or, Blanchetière et Chevalier n'ont pas isolé du pancréas de substances donnant un chloroplatinate remplissant ces conditions ; ce qui leur a permis de conclure qu'il n'y a pas de choline dans cette glande.

Etant donné tous ces faits, il est peu vraisemblable que ce soit la choline qui donne à l'E. P. sa propriété hypotensive. En tout cas, si elle intervient dans une certaine mesure, elle ne peut, comme ont conclu eux-mêmes, Villaret, Justin Besançon et Cachera, expliquer à elle seule, la totalité de l'effet hypotenseur de l'E. P.

Ces derniers auteurs ont alors fait intervenir le rôle de *l'histamine* en se basant sur les expériences suivantes :

1° L'histamine tout comme l'E. P. est un antagoniste de l'adrénaline.

2° La contraction de l'utérus du cobaye par l'E. P.

FIGURE 1

Lapin mâle pesant 2.110 gr.

La pression artérielle est enregistrée avec un kymographe, en relation avec le bout central de la carotide gauche. Injection de 1 cc. d'E. P. (en +).

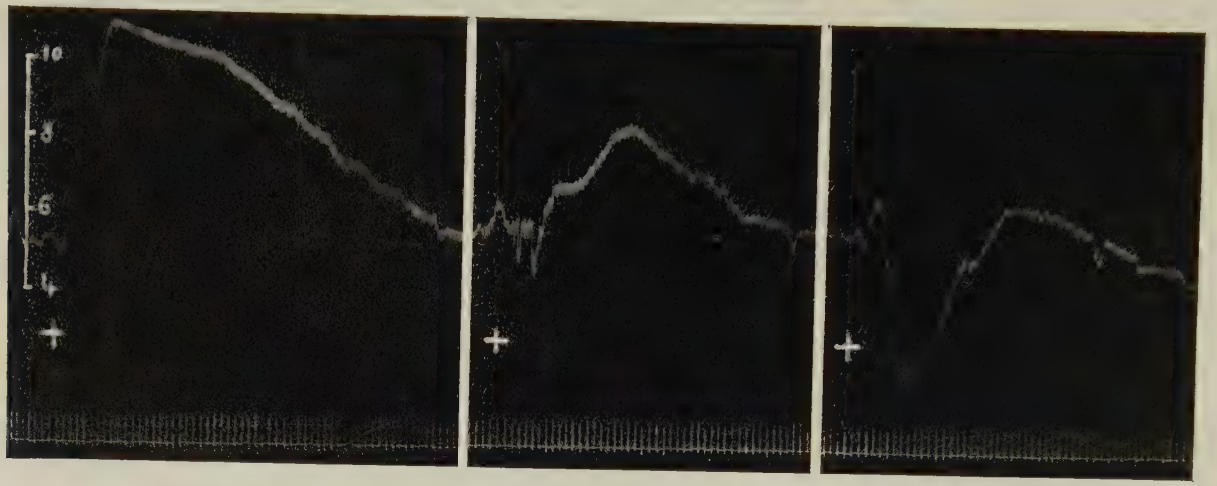

FIGURE 2

Neutralisation de l'action hypertensive de l'adrénaline par les extraits pancréatiques. Graphique de la pression artérielle d'un lapin atropinisé. Temps en secondes. Injection intraveineuse de 1/100 de milligr. d'adrénaline, puis de 1/100 d'adrénaline additionnée de 1 cm. d'E. P. et, enfin, de 1/100 de milligr. d'adrénalisé additionné de 2 cmc. d'E. P.

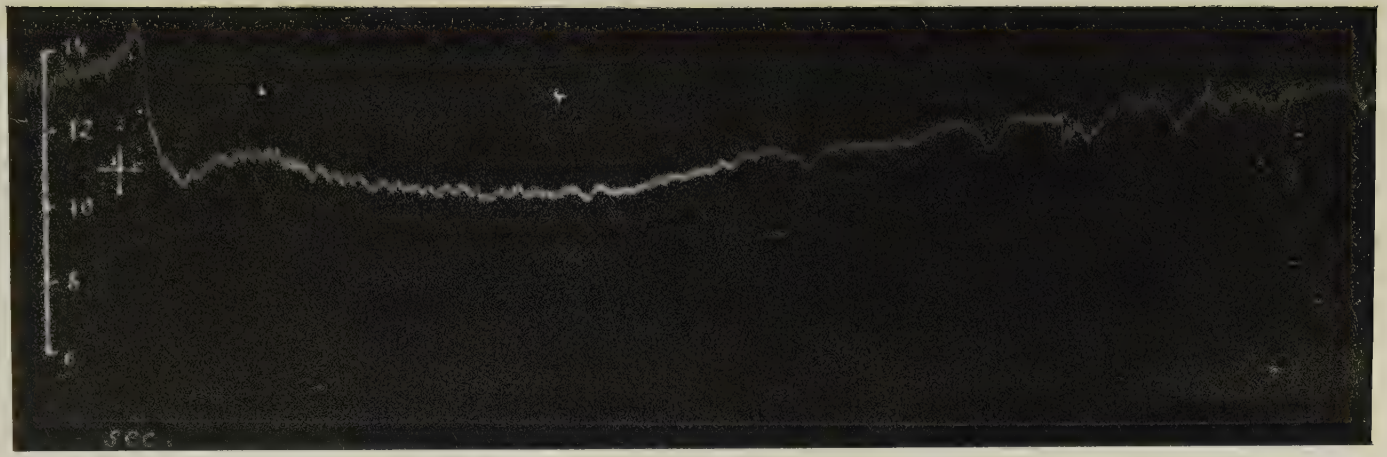

FIGURE 3

Absence d'influence de l'atropinisation sur l'effet hypotenseur des extraits pancréatiques. Graphique de la pression artérielle d'un lapin qui reçoit une injection (en +) dans la veine jugulaire de 1 cmc. d'E. P.

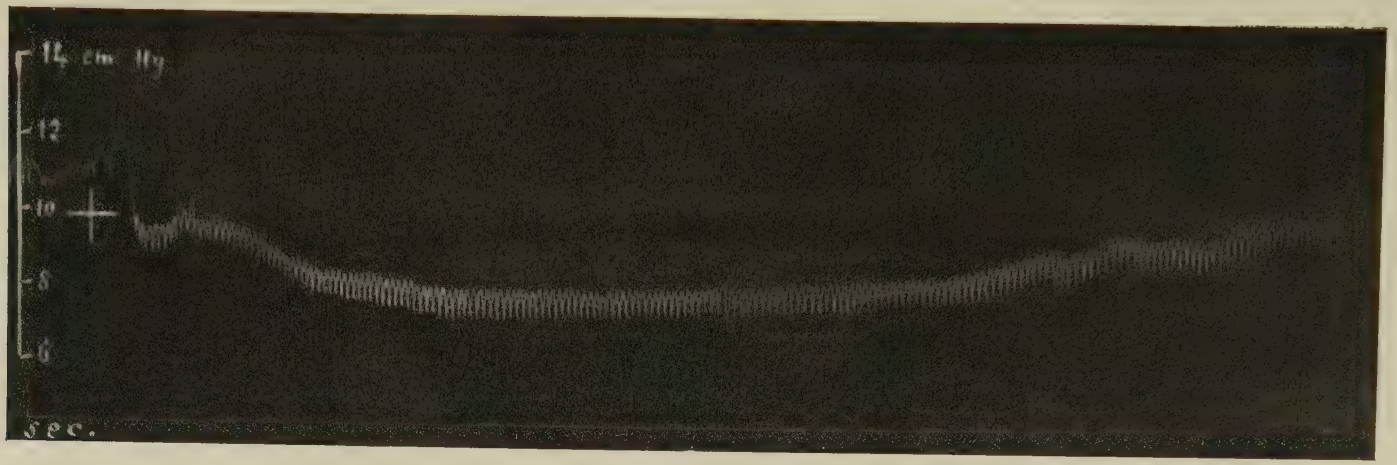

FIGURE 4

Même expérience que dans la fig. précédente. L'animal vient de recevoir après l'injection dont on a vu l'effet dans la fig. 3, 1 ctg. d'atropine par kg. On injecte 1 cm. de la même préparation que tout à l'heure. On voit que l'effet est exactement le même tant en intensité qu'en durée.

n'est pas entièrement due à la choline, mais également à un excitant musculaire lisse non imbé par l'alcoloïde du colchique qui serait l'histamine.

3° L'E. P., tout comme l'histamine abaisse la pression artérielle sans dilater l'artère rétinienne.

4° Enfin il existe dans l'E. P. une substance donnant la diazo-réaction d'Erlich. Cette réaction est celle du groupe de l'histadine, dont l'histamine dérive par décarboxydation.

Cependant Gley et Kisthinios prouvent que l'action hypotensive de l'E. P. n'est pas due à l'histamine en se servant des expériences indiquées par les pharmacologues anglais Dale et Laidlaw et confirmées par les physiologistes Swale Vincent et Curtis.

Dole et Laidlaw ont montré que le lapin, au moins lorsqu'il est anesthésié (ils employaient l'uréthane) réagit d'une façon spéciale, à l'action de l'histamine. Une dose d'histamine qui provequerait chez un animal d'une autre espèce, un chat par exemple, une baisse profonde de la pression artérielle, et même la mort, entraîne au contraire chez le lapin, ainsi préparé, une élévation de la pression.

Cley et Kisthinios ont répété ces expériences. En injectant à un lapin anesthésié par l'uréthane, 0 gr. 001 d'histamine, on observe une élévation notable de la pression artérielle comme le montre le tracé de la fig. 5. Au contraire, l'injection de 1 cmc. d'E. P. conserve son effet hypotenseur habituel (fig. 6).

En outre, Swale Vincent et Curtis ont constaté que

l'anesthésie par l'éther, aussi bien que celle par l'uréthane renverse l'effet de l'histamine.

Ils se sont, dans leurs travaux de 1926, posé la question de savoir si les extraits pancréatiques ne doivent pas leurs effets hypotenseurs à un mélange d'histamine et de choline, hypothèse qui, comme nous venons de la voir, a été soulevée par Villaret, Justin Besançon et Cachera, à propos de l'E. P.

Pour la résoudre, ils se sont adressés à l'étude de la réaction de la pression du chien anesthésié par l'éther et atropinisé car :

1° L'atropine supprime l'effet de la choline ;

2° L'anesthésie par l'éther transforme l'action hypotensive de l'histamine en action hypertensive chez cet animal.

Les résultats de leurs expériences leur ont permis de conlure que l'action dépressive des extraits d'organes n'était due ni à la choline, ni à l'histamine.

Gley et Kisthinios ont renouvelé cette expérience en anesthésiant par l'uréthane comme Dale et Laidlaw. Chez le chien ainsi anesthésié par l'uréthane et atropinisé, ils ont vérifié qu'un mélange d'histamine et de choline élève la pression (fig. 7) alors que l'E. P. l'a fait tomber (fig. 8).

D'après ces expériences, la propriété hypotensive de l'E. P. ne paraît donc pas être due à la choline et à l'histamine.

Enfin, on a voulu attribuer cette propriété aux *peptones* contenues dans l'E. P. qui donne, en effet, d'une façon très nette la réaction du Buiret.

FIGURE 5

Influence de l'anesthésie par l'uréthane sur l'action de l'histamine.. Lapin mâle 2.130 gr. Uréthane par voie gastrique à raison de 1 gr. 50 par kg. Pression artérielle carotide gauche 75 minutes après administration de l'uréthane, injection (en +) de 1 milligr. de bichlohydrate d'histamine. La pression s'élève.

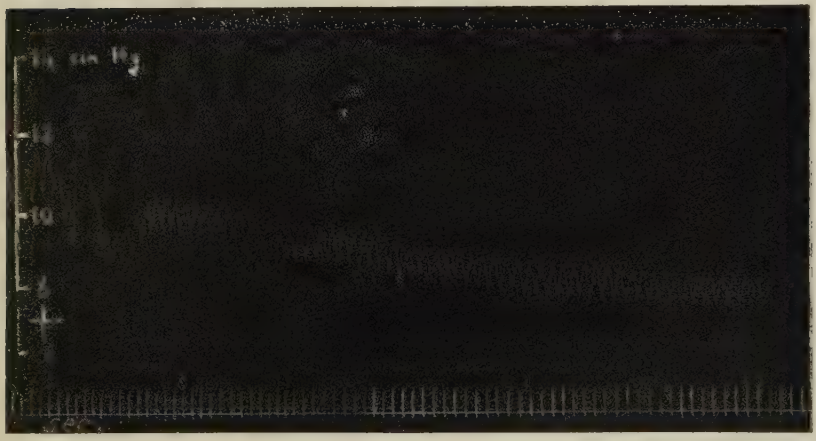

FIGURE 6

Même expérience que la précédente. Injection de 1 cmc. d'E. P., qui conserve son effet hypotenseur.

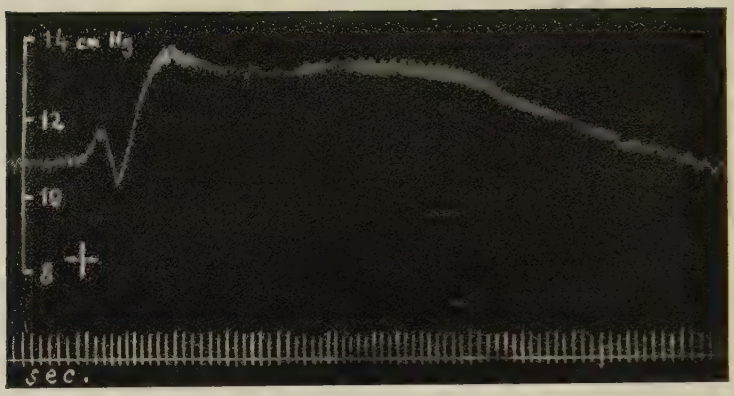

FIGURE 7

Influence de l'anesthésie par l'uréthane et de l'atropinisation sur l'action des mélanges d'histamine et de choline. Lapin mâle 2.115 gr. Uréthane par voie gastrique à raison de 0 gr. 01 par kg. Pression artérielle carotide gauche. Une heure et demie après injection (en +) d'un mélange d'histamine (1 milligr.) et de choline (1 centigr.). La pression s'élève.

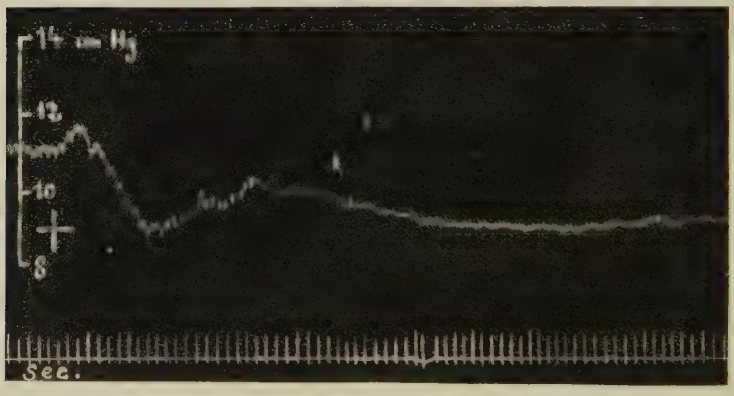

FIGURE 8

Même expérience que la précédente. Injection de 1 cmc. d'E. P., qui conserve son effet hypotenseur habituel.

Il ne semble cependant pas que la chute de la tension artérielle soit due à celles-ci, car les réactions physiologiques qu'elles déterminent dans l'organisme, sont très différentes de celles de l'E. P. Les tracés montrant que l'injection d'E. P., n'influence pas le cœur, alors que les peptones agissent, comme on le sait, toujours sur lui.

D'autre part, argument plus convaincant, l'injection de la quantité maxima de peptones qui serait contenue dans certaines insulines à condition que toutes les substances non hypoglycémiantes fussent de nature peptonique, ne provoque chez le chien aucune chute de la pression artérielle.

Cependant, dans un article tout récent, Villaret, Justin Besançon et Cachera ont insisté sur ce fait, que si ces injections peptoniques n'avaient pas provoqué d'hypotension, c'est qu'elles avaient été faites avec des peptones purifiées (peptone de Witte) alors que dans l'E.P. il s'agit de peptones ordinaires non purifiées pouvant plutôt être assimilées à la peptone de Chapotaut qui, elle, provoque une chute de pression artérielle.

D'autre part, ils insistent sur la spécifité de la réaction de Florence, et ils critiquent violemment les expériences de Gley et Kisthinios sur le lapin atropinisé, pour éliminer l'action de la choline. Quant aux expériences sur le lapin anesthésié et atropinisé pour infirmer l'action de l'histamine, ils ne leur accordent aucune valeur. Et ces auteurs concluent que la propriété hypotensive de l'E. P. est bien due au mélange de choline, d'histamine et de peptones qu'il contient.

Sans vouloir trancher la question, il semble cependant

bien que, pour expliquer la totalité de l'effet hypotenseur de l'E. P., on soit obligé de faire intervenir, pour une grande part, l'action d'une substance extractive spéciale dont il reste encore à déterminer la nature chimique.

A l'heure ou nous corrigeons les épreuves, nous avons connaissance d'un nouvel article de P. Gley et Kisthinios qui vient de paraître dans la Presse Médicale, sous le titre « de la nature de la substance hypotensive du pancréas ». Dans cet article, ces auteurs insistent sur le fait que l'action de l'E. P. n'est pas due aux peptones puisque cet animal est insensible à l'intoxication peptonique. Ils citent les travaux de Fano, Nolf, Canelon et Santenoise, et font eux-mêmes des expériences concluantes.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE

L'E. P. ne doit nullement faire baisser la glycémie, puisque par définition il est entièrement débarassé d'insuline.

Voyons cependant si par le mode de préparation que nous avons vu il ne resterait pas dans l'E. P. une certaine quantité d'insuline capable d'agir dans une certaine mesure sur la glycémie.

Une seule expérience sera concluante. On prend 10 ^{cm3} de solution hydro-alcoolique de pancréas contenant 13,2 cliniques d'insuline par cm^3. On prépare l'E. P. par la méthode déjà décrite, on complète à 10 cm^3 de façon à ce que 1^{cm3} corresponde à la quantité que contenait précédemment 13,2 unités cliniques d'insuline.

L'E. P. ainsi obtenu de toute insuline. En effet, on en injecte 1 cmc. 5 sous la peau d'un lapin pesant 1 kg. 935, et à jeun depuis la veille. La glycémie présumée par la méthode de Baudouin est, à ce moment, de 0 gr. 860 par litre. Deux heures après elle est de 0 gr. 865. Or la quantité injectée contenait primitivement 20 unités cliniques d'insuline, soit 6,6 unités physiologiques, et l'on sait qu'une unité physiologique abaisse la glycémie d'un lapin d'environ 60 %.

ACTION SUR LA CHOLESTÉRINE

Il était intéressant de voir si l'E. P. ne faisait pas tomber le taux de la cholestérine dans le sang, ce qui aurait pu, en une certaine mesure, expliquer son action sur les troubles cardio-vasculaires (athérome).

Malheureusement il ne semble pas que du moins, chez l'animal, l'E. P. ait une action précise sur la formation de la chlolestérine.

De nombreuses expériences faites chez le lapin ont été contradictoires. A la suite d'une série d'injections d'E. P., tantôt le taux de la cholestérine dans le sang baissait nettement, tantôt au contraire la cholestérine augmentait. Il est donc impossible de tirer de ces expériences une conclusion quelconque.

Il est possible, d'ailleurs, que chez l'homme cette action soit plus constante, ce qui peut logiquement être prévu après les travaux de Marcel Labbé sur l'action de l'insuline, sur la cholestérine chez les diabétiques.

Enfin signalons que de nombreuses expériences ont montré que la toxicité de l'adrénaline était atténuée par l'E. P., qui empêche notamment l'œdème aigu du poumon adrénalinique.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Parmi les nombreux malades qui ont été soumis à la médication par l'Extrait pancréatique désinsuliné dans le service du Professeur Vaquez, nous avons eu l'occasion d'en traiter personnellement dix.

Suivant la modalité des lésions, ces dix malades peuvent être répartis en plusieurs groupes.

3 malades présentaient à l'examen, un minimum de signes cliniques et radiologiques.

5 malades avaient des signes nets d'aortite dont 2 étaient manifestement d'origine syphilitique.

2 malades présentaient des signes d'aortite avec des signes évidents d'insuffisance cardiaque.

D'autre part, suivant la forme de la maladie, sur les 10 malades, 8 souffraient uniquement d'angor d'effort et 2 malades d'angine d'effort et d'angine de décubitus.

Enfin suivant la manière dont ils ont réagi à la médication, on peut les diviser en 3 groupes.

Dans un premier groupe, quatre malades ne présentent plus de crises.

Dans un deuxième groupe, 3 malades ont été sensiblement améliorés.

Dans un troisième groupe, de 3 cas, on ne peut tirer aucunes conclusions.

I. MALADES NE PRESENTANT PLUS DE CRISES

Observation I

M. T...; âgé de 59 ans, ancien marchand de vins, vient consulter dans le service du Professeur Vaquez, le 12 novembre 1929, pour des douleurs siégeant dans la région rétrosternale, survenant dans la marche, surtout après le repas de midi, ou bien au moment d'un effort violent. Les douleurs irradient dans les deux bras (engourdissement, fourmillements), mais ne s'accompagnent pas d'angoisse. S'il persiste dans son effort, la douleur devient intolérable. Au contraire, s'il s'arrête, la douleur disparaît presque immédiatement.

Les douleurs existent depuis environ 4 mois, mais depuis quelque temps elles sont devenues plus fréquentes.

Depuis un mois environ, il se plaint également de petites crises d'angine de décubitus. La nuit, il est parfois réveillé brusquement par une douleur précordiale, avec gêne respiratoire marquée. Il est soulagé par la position assise au bout de 10 minutes environ. Pas d'expectoration à la fin de la crise.

Par ailleurs, il présente quelques troubles subjectifs d'hypertension : légère céphalée, troubles visuels, bourdonnements d'oreilles.

Dans ses antécédents on ne note rien de spécial. Ses parents n'étaient pas cardiaques. Il a lui-même été toujours bien portant. Il est marié, père de 2 enfants bien portants. Sa femme n'a jamais fait de fausse-couches. Pas de spécifité connue.

A l'examen du cœur la pointe bat dans le 5e espace, on trouve un léger souffle systolique à la base avec un clangor et un souffle systolique à la pointe.

Le pouls est régulier à 90, la T. A. est de 21-12. L'examen orthodiagraphique pratiqué par M. Bordet, montre l'aorte dilatée (3,3) et sombre (opacité III).

Les autres appareils sont normaux.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine. L'urée sanguine est de 0 gr. 50 par litre. Le Wasserman est négatif. Etant donné son syndrome mixte, le malade est soumis d'abord à un traitement toni-cardiaque léger pendant 8 jours. Les crises nocturnes disparaissent, mais les crises diurnes persistent. L'insuffisance cardiaque étant traitée, nous soumettons le malade au traitement par l'E. P. Les deux premiers jours, il reçoit chaque jour une injection intra-musculaire de 20 unités. Puis pendant 18 jours des piqûres de 40 unités. Au bout de la 5e injection il déclare spontanément se sentir amélioré. Les douleurs sont devenues plus sourdes et moins fréquentes. A la fin de la cure il ne présente plus de crises. Par mesure de précaution, on le met encore pendant 8 jours à un traitement toni-cardiaque. Il doit revenir si les douleurs recommencent et nous ne l'avons pas encore revu.

Observation II

M. M...., âgé de 68 ans, vient consulter le 6 novembre 1929 dans le service du Professeur Vaquez, parce que depuis six mois environ, il présente de temps en temps, au moment d'un effort un peu violent une douleur en griffe dans la région précordiale avec engourdissement du bras gauche comme s'il était paralysé. Depuis quelque temps, ces douleurs sont devenues très intenses et entraînent un certain état d'angoisse sans que cependant, le malade ait l'impression d'une mort imminente.

Comme antécédents héréditaires, on note que sa mère est morte subitement d'une maladie de cœur à l'âge de 49 ans. Son père est également décédé d'une maladie de cœur à l'âge de 65 ans.

Le malade lui-même n'a jamais eu de maladies graves. Il est resté 2 ans à Madagascar. Il aurait eu, à 21 ans, une

petite ulcération sur le gland qui fut douloureuse. Il ne semble pas qu'il s'agisse de spécifité.

A l'examen, le cœur est régulier. La pointe bat dans le 5e espace, léger clangor à la base. Pas de souffles orificiels.

Le pouls est régulier et du 80. La T. A. est de 16-10. L'examen orthodiagraphique pratiqué par M. Bordet, montre une aorte sénile de 3 cm. avec opacité III.

Rien à signaler pour les autres appareils. Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas d'Argyll-Robertson. Le W. est négatif.

Ni sucre, ni albumine dans les urines, l'urée sanguine est de 0 gr. 45 par litre.

Du 10 au 25 novembre, le malade reçoit 15 injections d'E. P. à la dose de 40 unités. Dès la 10e injection, les douleurs ont disparu complètement. Le malade a été vu au bout d'un mois, l'amélioration persistait. Depuis, le malade n'a pas été revu.

Observation III

Mme C..., âgée de 63 ans, vient consulter le 3 janvier 1930 parce que depuis une dizaine de jours, elle a eu trois crises douloureuses caractérisées par une douleur survenant au moment d'un effort, siégeant dans la région précordiale, avec irradiations, une fois dans la nuque et deux fois dans le bras gauche jusqu'au poignet (sensation d'engourdissement et de pesanteur). Cette douleur s'accompagne d'une sensation d'étouffement et immobilise la malade. Dès qu'elle s'arrête, la douleur s'atténue et disparaît au bout de quelques minutes.

Pas d'antécédents héréditaires cardiaques.

Comme antécédents personnels, on note en dehors de quelques bronchites banales, des douleurs articulaires à l'âge de 12 ans, qui ont duré 5 jours, et sur la nature desquelles on ne peut avoir de précisions.

A l'examen, à l'auscultation du cœur on entend un souffle systolique de la base très léger, et un souffle télésystolique de la pointe, variable en intensité et qui ne semble pas avoir

de caractères d'organicité. On note quelques extra-systoles.

Le pouls est à 76. La T. A. est de 19-8 ½. L'examen orthodiagraphique du cœur pratiqué par M. Bordet montre un cœur et une aorte de diamètre normaux.

Ni sucre, ni albumine dans les urines. L'urée sanguine est normale.

Les réflexes sont normaux. Il n'y a pas d'Argyll-Robertson.

La malade est soumise au traitement par l'E. P. Le premier jour, elle reçoit une injection intra-musculaire de 20 unités. Puis pendant 15 jours, une injection quotidienne de 40 unités. A la fin de la cure les crises douloureuses ont complètement disparu. Mais il persiste dans la région précordiale une sensation de poids. Nous conseillons alors à la malade de continuer le traitement par voie digestive, et elle prend chaque jour pendant 8 jours 40 unités hypotensives d'E. P. A la suite de ce traitement, les signes fonctionnels disparaissent.

Observation IV

M. A..., âgé de 55 ans est envoyé le 2 décembre 1929 à la consultation du service du Professeur Vaquez, pour des crises angineuses, d'effort et de décubitus.

Le malade a commencé à souffrir au début de 1927. Progressivement il s'est mis à éprouver une dyspnée d'effort avec palpitations. Pendant 2 ou 3 mois cette dyspnée d'effort ne survenait que par intermittence à une marche un peu rapide et surtout à la montée d'un escalier. Mais certains jours, ils n'éprouvait dans les mêmes conditions aucune gêne. L'essoufflement est devenu de plus en plus marqué. L'hiver 1928, en janvier, en sortant le matin par temps froid, il éprouve une impression d'oppression et d'essoufflement avec angoisse, et douleurs précordiales irradiantes au bras gauche l'obligeant à s'arrêter et à rester immobile pendant 5 à 10 minutes avant que la douleur disparaisse. Depuis, il a eu plusieurs crises analogues et en outre depuis

2 mois, en pleine nuit, il a eu plusieurs crises de dyspnée de décubitus avec angor.

Il travaille dans le plomb, et a eu une stomatite et une sciatique. Il a contracté la syphilis à l'âge de 20 ans et a été traité très irrégulièrement. Depuis quelque temps on a repris le traitement spécifique (cyanure de mercure) qui a heureusement influencé les crises douloureuses. Celles-ci sont devenues encore moins violentes et moins rapprochées.

A l'examen, le cœur est régulier, la pointe bat dans le 6e espace. A l'auscultation, on trouve un double souffle aortique et un bruit de galop.

Le pouls est à 90. La T. A. est de 16-5.

Les autres appareils ne présentent rien d'anormal. Les urines ne contiennent pas d'albumine.

L'orthodiagraphie faite par M. Bordet montre une aorte de 3 cm. avec opacité III, et une dilatation hypertrophique du ventricule gauche.

Le malade est d'abord mis à un traitement toni-cardiaque par voie digestive (solubaïne). Les crises d'angine de décubitus disparaissent. Il reste cependant un peu de dyspnée nocturne, et les douleurs angineuses à l'effort persistent. Nous soumettons alors le malade au traitement par l'E. P..

Du 8 décembre au 23 décembre, il reçoit 5 injections de 40 unités. A la fin de la médication on constate que la T. A. est tombée à 15-5.

Dès la 5e injection, le malade s'est trouvé amélioré. A partir de la 10e piqûre, il n'a plus eu de crises. L'amélioration persistait encore au début de janvier, depuis cette date nous ne l'avons pas revu.

Pour ces quatres malades, les résultats ont été identiques à ceux obtenus par MM. Vaquez et Giroux dans les 14 observations qu'ils ont rapportées dans leur récent article.

MALADES SENSIBLEMENT AMELIORES

Ces malades ont été améliorés par la médication, mais au bout d'un temps variable, les douleurs ont recommencé. Plusieurs cures ont été nécessaires et n'ont pas amené une disparition complète des troubles.

La première observation concerne un malade traité depuis longtemps dans le service pour une cardiopathie.

G..., 33 ans, vient consulter pour la première fois en mai 1927 pour une sensation de malaise dans la région précordiale, s'accompagnant de picotements et de brûlures, malaise qui survient aux divers moments de la journée sans cause apparente, et pour de la dyspnée d'effort. Ces symptômes ont apparu il y a quelques mois, et leur persistance et leur aggravation déterminent le malade à consulter.

Dans ces antécédents, on ne note qu'une crise de rhumathisme articulaire aiguë à l'âge de 20 ans.

L'Examen pratiqué le 14 mars 1927 permettait de constater à l'examen du cœur un souffle diastolique aortique. A la pointe, aucune lésion.

La T. A. était de 16-10 (Vaquez).

Rien à signaler au niveau des autres viscères. L'examen orthodiagraphique du cœur montrait une légère dilatation hypertrophique du ventricule gauche et une dilatation cylindrique de l'aorte (2 cm. 6, en O A P) avec opacité exagérée du vaisseau (op. II).

Grâce à des cures toni-cardiaques répétées, les symptômes dont le malade se plaignait ont été améliorés. Toutefois, alors que la dyspnée d'effort disparaissait, un syndrome douloureux s'est insidieusement installé. Il a remarqué depuis plusieurs mois, qu'au moment d'un effort il est pris parfois d'une douleur rétrosternale avec sensation de striction et d'angoisse, douleur irradiant dans le bras gauche.

Les douleurs augmentant, il vient consulter dans le service le 23 janvier 1929.

On lui trouve à l'examen toujours les mêmes signes cardiaques. Il existe à la base un souffle diastolique intense s'étendant dans toute la région précordiale avec maximum au niveau de l'appendice xyphoïde. La tension artérielle est de 17-7 (Vaquez). Il n'existe ni galop, ni souffle fonctionnel au niveau de la pointe.

Somme toute aucun signe d'insuffisance ventriculaire, mais crises d'angor d'efforts apparues depuis plusieurs mois.

Un examen orthodiagraphique du cœur montre une légère augmentation de la dilatation hypertrophique du ventricule gauche et une aorte d'opacité exagérée et dilatée (diamètre 3 cm.). Une cure à l'E. P. est commencée le 16 février 1929 après une cure par la solubaïne. Il reçoit du 16 février au 11 mars 11 injections intramusculaires d'E. P.

Dès la 5e injection, les douleurs d'angor avaient totalement disparu et le malade se considérait comme guéri.

Au bout de 8 jours de la cessation de ce traitement le malade est pris d'une crise nocturne. Mais elle est moins pénible que les douleurs précédentes. Il vient consulter et nous lui conseillons l'ingestion matin et soir dans un peu d'eau sucrée d'une ampoule d'E. P. Le traitement est suivi quatre jours, c'est-à-dire que le malade absorbe quatre ampoules. Il vient consulter le 3 avril et déclare qu'il ne présente plus aucune douleur et qu'il peut marcher facilement.

Il revient consulter au début du mois de décembre 1929. Les douleurs ont réapparu. Ce sont des douleurs sourdes, continues, mais pas de grandes crises. Nous le soumettons pendant 5 jours à un traitement toni-cardiaque (solution de Ouabaine Arnaud à 4 ‰). Puis nous lui faisons une nouvelle cure d'E. P. Du 10 au 20 décembre, il reçoit 40 unités d'E. P. par jour. Au bout de la 10e piqûre le malade se sent soulagé mais il persiste toujours une sensation d'endolorissement léger dans la région rétrosternale à une marche un peu rapide.

Ici donc, plusieurs cures ont été nécessaires et n'ont pas amené la disparition complète des troubles.

Il en a été de même pour deux autres malades dont nous croyons inutile maintenant de rapporter l'histoire en détail.

L'un H..., âgé de 47 ans souffrait de crises d'angine, d'effort depuis plusieurs années. A l'examen, on ne notait qu'un simple clangor de la base avec opacité exagérée de l'aorte à la radioscopie, La T. A. était de 20-10. Il n'avait aucun antécédent pathologique, notamment pas de spécifité.

L'autre R..., âgée de 50 ans, avait au contraire une aortite d'origine spécifique très ancienne, et qui avait été mal traitée, et présentait en outre des signes nets d'insuffisance ventriculaire gauche.

Dans ces trois cas, les résultats sont comparables à ceux obtenus par MM. Vaquez et Giroux pour six autres malades qu'ils ont mentionnés dans leurs travaux dont nous avons déjà parlé.

CAS DONT ON NE PEUT TIRER AUCUNE CONCLUSION

C'est le cas de 3 de nos malades.

L'un chauffeur, âgé de 47 ans, est venu consulter pour un véritable état de mal angineux. Il est arrivé dans un état lamentable avec une grosse insuffisance cardiaque. Les premières crises d'angine remontant à fort longtemps. Il n'a pas voulu rester à l'hôpital. Il est venu pendant 2 jours et nous lui avons fait 2 piqûres intramusculaires de 40 unités. Le 3e jour, il n'est pas revenu. Nous avons appris depuis que son état ne lui avait plus permis de se déplacer. Il est mort quelques jours après au cours d'une violente crise. Il est évident que l'on ne peut tirer de ce cas aucune conclusion, l'épreuve thérapeutique ayant été de trop courte durée.

Dans les deux autres, car il s'agit de malades qui venaient chaque jour se faire faire leur piqûre. Ils paraissaient devoir

être améliorés, lorsque brusquement ils ont disparu et nous ne les avons plus revus.

Dans leurs travaux Vaquez et Giroux ont eu, sur 20 malades, 14 cas de guérison et 6 malades ont été sensiblement améliorés. Nos résultats ont donc été moins heureux. Il n'en restent pas moins cependant très satisfaisants et permettent de fonder de gros espoirs sur l'avenir de cette médication.

En envisageant l'ensemble des cas traités, il ne semble pas que la différence des résultats obtenus puisse être expliquée par la modalité des lésions cardio-aortiques. Il semble plutôt que l'amélioration soit en grande partie facteur de la plus ou moins grande ancienneté des cas traités. L'Extrait pancréatique agissant d'autant mieux que le début des crises est plus récent.

Il est possible cependant que dans les cas anciens et très rebelles, on puisse en continuant pendant très longtemps la médication diminuer le nombre des insuccès.

INDICATIONS
ET CONTRE-INDICATIONS

De ce que nous venons d'exposer, il est facile de déduire les indications de l'extrait pancréatique désinsuliné.

Il est certain que l'E. P. est avant tout indiqué dans toutes les formes d'angine de poitrine d'effort :

Soit dans les cas d'angor pour lesquels on ne trouve à l'examen que très peu de signes, (éclat du 2e bruit à la base, légère opacité aortique à la radioscopie) et dont l'étiologie reste très obscure.

Soit dans les cas où l'on trouve cliniquement et radiologiquement des signes nets d'aortite. Mais alors plusieurs cas sont à envisager :

Ou bien l'aortite n'est pas de nature spécifique et l'E. P. est toujours indiqué ;

Ou bien, et ce sont les cas les plus fréquents, l'aortite est manifestement d'origine spécifique et alors le problème devient plus complexe.

Faut-il dans ces cas abandonner le traitement antisyphilitique et traiter ces malades uniquement avec

l'E. P. ? Evidemment non ! Il est certain qu'il faut avant tout traiter la cause et appliquer à ces malades la thérapeutique spécifique indiquée dans ces conditions.

Mais faut-il s'en tenir là ? Nous ne le croyons pas. Il faut au contraire continuer le traitement par une série d'injections d'E. P.

Bien souvent, en effet, le traitement antisyphilitique reste pendant longtemps sans action sur les crises angineuses. Et dans certains cas, intéressants à signaler où ce traitement n'avait apporté aucune amélioration, les manifestations douloureuses disparurent rapidement avec une médication par l'E. P.

Nous nous croyons donc autorisés à dire que dans les cas d'angor secondaires à une aortite, il y a lieu d'instituer un traitement mixte (antisyphilitique et E. P).

L'Extrait pancréatique désinsuliné est encore indiqué dans les cas d'angine de décubitus. Bien que cela paraisse plus discutable.

On sait, en effet, que l'angine de décubitus est toujours liée à un degré plus ou moins grand d'insuffisance cardiaque et plus particulièrement d'insuffisance ventriculaire gauche. Or, certains auteurs ont accusé l'E. P. de donner des accidents en provoquant l'insuffisance cardiaque ou en l'aggravant si elle existait déjà. Pour eux, l'E. P. serait donc formellement contre-indiqué toutes les fois que l'équilibre circulatoire serait troublé.

Pour démontrer ceci, Legrand, de Lille, rapporte l'observation d'un malade dont le décès aurait été dû aux injections d'E. P. Or, il s'agissait d'un vieillard de 85 ans, très artério-scléreux avec aortite confirmée,

arythmique et avec déficience rénale nette. Il semble illogique dans ce cas-là, d'attribuer la déficience cardiaque aux 18 injections d'E. P. que le malade reçut d'autant plus que d'après l'observation, la tension serait passée de 18 $\frac{1}{2}$ à 20. Le vieillard avait, semble-t-il, assez de raisons pour mourir pour qu'on puisse tirer de ce seul cas, des conclusions décisives.

Or, en plus des cas traités pour des crises angineuses au cours de nombreux essais thérapeutiques de l'hypertension artérielle par l'E. P., nous n'avons jamais eu d'accidents chez des sujets qui présentaient pourtant bien souvent des signes nets de début d'insuffisance ventriculaire gauche (bruit de galop, tachycardie, etc...).

Cependant, il n'en reste évidemment pas moins vrai que dans tous les cas d'angor avec insuffisance cardiaque, il faut avant tout appliquer un traitement toni-cardiaque.

Mais ici, plusieurs cas peuvent encore se présenter. S'il s'agit d'angine de décubitus primitive sans crise d'angine effort auparavant, bien souvent le traitement toni-cardiaque suffira à lui seul à faire disparaître les manifestations douloureuses.

Si, au contraire, les crises d'angine de décubitus sont venues se substituer petit à petit et se mêler à des crises d'angine d'effort, chez un sujet qui présentait depuis longtemps une aortite à laquelle est venue s'ajouter de l'insuffisance ventriculaire gauche, il y aura lieu, croyons-nous, de faire suivre le traitement toni-cardiaque par une série d'injections d'E. P.

Dans ces cas, en effet, l'emploi de ce médicament après

les toni-cardiaques a permis quelquefois de dissocier dans le syndrome morbide la part de l'insuffisance cardiaque et la part de l'aortite, l'oubaïne digitale faisant disparaître la 1re en laissant subsister la 2e ; l'E. P. venant parfaire le traitement en faisant disparaître l'angine d'effort due à l'aortite.

En somme l'E. P. est indiqué dans toutes les formes d'angine de poitrine. Mais il ya lieu de le faire précéder par le traitement toni-cardiaque toutes les fois qu'il y a insuffisance cardiaque.

Il n'y a aucune contre-indication à cette médication ; sa toxicité étant par ailleurs pratiquement nulle.

Dans toutes les formes d'angine de poitrine, on sera donc en droit d'appliquer le traitement par l'E. P. Si on ne peut pas parler de guérison, il est indiscutable que dans la majorité des cas, on soulagera grandement les malades. Et ce seul fait est digne d'attention pour une affection aussi douloureuse et contre laquelle on était jusqu'à présent si peu armé.

Malgré les heureux effets constatés, il ne faut cependant pas méconnaître les insuccès. Certains, et nous pensons que ce sont les plus nombreux semblent devoir diminuer par une médication prolongée. D'autres que nous considérons comme plus rares dépendent moins de la nature de la médication que des formes cliniques d'angine de poitrine auxquelles on s'adresse. Il reste là un problème que seule l'observation clinique prolongée permettra d'apprécier.

POSOLOGIE

Question capitale, car bien souvent les insuccès ont été dus, non à l'inefficacité du médicament, mais à son emploi défectueux.

En principe, en face de crises angineuses, évidentes et répétées, le traitement d'attaque doit consister en injections intra-musculaires pratiquées quotidiennement pendant 12, 15 et même 20 jours dans les cas rebelles ou particulièrement graves.

On doit débuter par une injection de 20 unités et monter rapidement, dès le deuxième jour, à la dose vraiment active de 40 unités (2 ampoules). Dose que l'on maintiendra pendant toute la durée de la crise.

Cependant, dans les cas rebelles, on pourra monter jusqu'à la dose de 60 unités par jour. Il n'y a aucun danger à celà, la toxicité de l'extrait pancréatique désinsuliné étant pratiquement nulle. De plus les injections ne sont pas douloureuses. Il présente, en outre, l'avantage sur l'insuline que l'on pourrait être tenté d'employer dans ces cas-là, de ne pas agir sur la glycémie, ce qui limite forcément l'emploi de cette dernière.

Nous insistons sur ces 2 notions injections quotidien-

nes et doses à employer, car nombre de résultats peu eucourageants tiennent à l'insuffisance des doses employées ou à l'irrégularité des injections. Nous avons pu nous rendre compte de l'importance de ces 2 facteurs à propos de plusieurs malades considérés à tort comme réfractaires à la médication.

Au cours de la cure on peut observer quelques incidents qu'il est bon de connaître.

Tout d'abord dès les premières injections, on peut noter une exacerbation des crises douloureuses. Et l'on pourrait alors être très tenté de cesser la médication. Il faut au contraire continuer en redescendant peut-être à la dose de 20 unités pendant 2 ou 3 jours pour remonter ensuite à la dose active de 40 unités.

Ce n'est en effet, que vers le 5e ou le 6e jour que les malades accusent une amélioration nette. Dans quelques cas analogues, nous avons obtenu par la suite d'excellents résultats.

Dans certains cas où on avait cru devoir monter à la dose de 60 unités, nous avons observé quelques phénomènes d'intolérance. Il est bon alors, croyons-nous de redescendre à la dose de 40 unités, et d'y rester pendant toute la cure.

Une seule cure ne suffit pas, car dans la majorité des cas, les crises douloureuses recommencent au bout d'un temps variable. Il est bon de connaître ce fait pour ne pas laisser trop longtemps les malades sans traitement et prévenir la réapparition des crises par une nouvelle série de piqûres. L'expérience a montré qu'il était néces-

saire de refaire une nouvelle cure au bout de quinze jours environ.

Parfois même, une troisième cure sera nécessaire. La durée du traitement est donc très variable et il est difficile de fixer des lois définitives. L'évolution de la maladie sous l'influence du traitement fixera à cet égard.

Dans l'intervalle des cures, il a paru intéressant de continuer la médication par voie buccale. L'injection, soit de poudre sèche de pancréas, soit de sirop préparé avec l'extrait pancréatique désinsuliné ont donné dans plusieurs cas d'excellents résultats, et ont semblé devoir compléter heureusement la médication par injections.

La durée de l'action du médicament est très variable. Et avant de pouvoir donner des temps précis, de nombreux mois d'observation seront probablement encore nécessaires. Cependant, on peut déjà dire que l'amélioration n'est pas seulement passagère puisque pour plusieurs malades traités dans le service, elle remonte à plusieurs mois. alors que ces malades souffraient tous les jours depuis déjà longtemps. Les seuls cas très encourageants permettent de fonder les plus gros espoirs sur l'avenir de la médication.

MODE D'ACTION

Il est encore, à l'heure actuelle, très difficile de donner des explications précises sur le mode d'action de l'extrait pancréatique désinsuliné dans les crises douloureuses angineuses. Cela n'a d'ailleurs rien d'étonnant si l'on songe à la complexité de la pathogénie de l'angine de poitrine, pathogénie, qui, malgré les nombreuses théories proposées reste encore assez obscure.

On sait cependant que la théorie admise actuellement par la plupart des auteurs est celle de Vaquez : Distension aortique ou cardiaque, d'où excitation du plexus cardiaque ou aortique et réactions douloureuses se traduisant pas l'accès angineux (l'angine est un véritable cri de l'aorte malade).

Il n'était donc pas illogique de penser tout d'abord que l'extrait pancréatique désinsuliné, surtout étant donné son action hypotensive chez l'animal devait agir dans les cas d'angor par son action sur la pression artérielle en soulageant le cœur et l'aorte. Mais on a dû abandonner rapidement cette hypothèse. En effet de nombreux malades traités et améliorés ne présentaient pas d'augmentation de la T. A. Chez d'autres, la tension est restée la

même malgré la médication. Enfin, certains malades ont continué à souffrir alors que leur tension était notablement abaissée.

On peut donc affirmer que, si l'extrait pancréatique désinsuliné a expérimentalement une action hypotensive manifeste, son action favorable sur les manifestations douloureuses tient à une autre cause.

On a pensé alors que l'extrait pancréatique désinsuliné devait avoir comme l'insuline, et peut être même plus qu'elle, une action trophique particulière, dont il restait à déterminer la nature.

Ce sont d'ailleurs les conclusions auxquelles Vaquez et Yacoël étaient déjà arrivés pour l'insuline dans leurs travaux sur le traitement des artérites stenosantes des membres inférieurs. Il devait en être de même pour les autres artérites : coronarites aortites qui provoquent l'angine.

Ce n'étaient pas seulement de pures hypothèses, et les beaux résultats obtenus par Pautrier dans le traitement des ulcères variqueux par l'insuline ne pouvaient s'expliquer que de cette façon. On avait bien tout d'abord pensé à une action sur la glycémie mais étant donné la variabilité des résultats par application locale, suivant les différentes espèces d'insuline, on devait tout naturellement être amené à se demander si l'insuline était bien grâce à son action hypoglycémiante, la substance qui dans l'endocrine pancréatique avait une action élective sur les troubles trophiques, et s'il n'existait à côté d'elle une autre substance, à qui cette action était due.

Quiserne eut alors l'idée de traiter les malades atteints

d'ulcère variqueux par la glande pancréatique totale par ingestion. Les résultats ont été identiques.

Enfin, tout récemment, dans le service de M. le Professeur Vaquez, de nombreux malades furent traités par la même affection par des injections d'extrait pancréatique désinsuliné à haute dose, ce qui était impossible avec l'insuline, en se contentant localement de pansements au sérum artificiel. Les résultats qui n'ont pas encore été publiés, furent très heureux. Ce n'est donc plus à l'insuline qu'il faut attribuer cette action trophique, non plus seulement locale, mais périphérique.

Il est bien évident en effet, que, en de telles circonstances, il ne peut s'agir d'influence sur la glyco-régulation, et que le produit agit uniquement sur le trophisme des tissus.

Mais celà n'explique pas tout et l'on peut encore se demander comment se produit cette action trophique. Est-ce en augmentant la vitalité des tissus ? Ou bien est-ce en agissant sur les vaisseaux qui les nourrissent ? Bien qu'il soit prématuré de conclure la deuxième hypothèse paraît la plus probable. On s'expliquerait ainsi plus aisément que ce médicament puisse agir dans des cas aussi disparates que aortites artérites oblitérantes, ulcère variqueux.

D'autant plus qu'à ce faisceau de faits vient s'en ajouter un autre concernant les ulcères gastro-duodénaux.

Cade et Baral viennent, en effet, de noter une amélioration très nette des ulcères gastro-duodénaux avec le traitement par l'insuline. Ils ne pensent pas que cette action favorable puisse être expliquée par une action sur l'aci-

dose (propre au développement des ulcères gastriques), en provoquant l'alcalinisation des tissus, ou bien, suivant Kessiokaff en abaissant la glycémie toujours supérieure à la normale chez les ulcéreux, suivant cet auteur.

D'ailleurs Dimitrocaff vient d'obtenir des résultats beaucoup plus probants en traitant des malades atteints de la même affection par des injections d'extrait pancréatique désinsuliné. Dans trois cas, les excellents résultats équivalent à une guérison clinique, et même chez deux malades la radioscopie leur a permis de constater la disparition complète des niches constatées avant le début du traitement.

Ce n'est donc plus l'insuline qui agit dans ces cas, mais bien une substance extractive qui se trouve à côté d'elle dans les extraits pancréatiques.

On comprend dès lors l'inconstance des résultats obtenus par les auteurs qui s'étaient servis de l'insuline pour traiter ces malades. La différence d'action dépendait de l'insuline employée, des insulines très purifiées étant moins actives que les autres.

On comprend également la difficulté qu'il y avait d'expliquer le mode d'action de l'insuline en de pareils cas

La guérison dans ces cas d'ulcères gastro-duodénaux paraît donc ici encore pouvoir s'expliquer comme pour les ulcères variqueux par des modifications provoquées sous l'influence de l'extrait pancréatique dans le territoire des vaisseaux nourriciers de la région malade. On sait, en effet, depuis déjà longtemps, qu'elle est l'importance des altérations vasculaires au pourtour des ulcères

gastro-duodénaux. De cet ensemble de faits, il semble logique de conclure que l'extrait pancréatique désinsuliné a probablement une action trophique vasculaire qui permet d'expliquer son action favorable dans les crises d'angine de poitrine.

Pour expliquer certaines améliorations très rapides on peut également, surtout étant donné l'antagonisme entre l'extrait pancréatique désinsuliné et l'adrénaline, penser à une action sur le système vago-sympathique dont on connait le rôle important dans les crises d'angine de poitrine.

CONCLUSIONS

I. — L'extrait pancréatique désinsuliné a une action favorable et bien supérieure à celle de l'insuline sur les crises d'angine de poitrine. Ce n'est donc pas à leur principe hypoglycémiant que les extraits pancréatiques doivent leurs heureux effets dans les cas d'angor, mais bien à une substance à action purement vasculaire qui se trouve dans ces extraits à côté de l'insuline.

II. — Sans que l'on puisse parler de guérison, il est indiscutable que les manifestations douloureuses disparaissent dans les cas favorables, s'atténuent dans les cas moins heureux.

III. — A côté des heureux effets constatés, il ne faut cependant pas méconnaître les insuccès. Certains et nous pensons que ce sont les plus nombreux paraissant pouvoir être évités par des médications prolongées. D'autres que nous considérons comme plus rares, dépendent moins de la nature de la médication que des formes cliniques d'angine de poitrine auxquelles on s'adresse. Il reste là un problème que, seule, l'observation clinique prolongée permettra d'éclaircir.

IV. — L'action favorable de l'extrait pancréatique désinsuliné sur les crises d'angine de poitrine paraît

pouvoir s'expliquer, non par une action hypotensive, mais par une action trophique vasculaire, et par une action sur le système vago-sympathique.

V. — Pour obtenir le maximum d'action, il faut faire des injections intra-musculaires quotidiennes, pendant 15 à 20 jours à la dose de 40 unités, les doses moindres pouvant rester sans effets.

Dans les cas très anciens il est souvent nécessaire de faire plusieurs cures, avec un intervalle de 15 jours environ. Pendant ce temps, il a paru bon de continuer la médication par voie buccale.

VI. — L'Extrait pancréatique désinsuliné est indiqué dans toutes les formes d'angine de poitrine.

Dans le cas d'angor secondaire à une aortite syphilitique il faut évidemment faire également un traitement spécifique.

En cas d'insuffisance cardiaque il y a lieu de faire auparavant un traitement toni-cardiaque.

VII. — Il n'existe aucune contre-indication à l'emploi de cette médication. Elle ne présente aucun danger. La toxicité de l'Extrait pancréatique désinsuliné est en effet pratiquement nulle.

Vu : *Le Doyen*,
ROGER.

Vu : *Le Président de thèse*,
LOEPER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

Ambard, Schmidt et Humbert. — *Angine de poitrine améliorée par l'insuline.* Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. 1926.

Blanchetière. — *Sur la recherche de la choline.* C. R. de la Soc. de Biol. 1910, t. LXVIII, p. 168.

Blanchetierre et Chevallier. — *Sur la recherche de la choline dans le pancréas et la thyroïde.* C. R. de la Soc. de Biol. 1909, t. LXVII, p. 249.

Boivin. — *Sur l'action hypotensive de divers extraits d'organes préparés à la manière de quelques insulines.* C. R. de la Soc. de Biol. Séance du 4 mai 1929.

— *A propos de l'action hypotensive de divers extraits d'organes.* Presse médicale, 10 octobre 1929.

Budingen (Théodor). — *Zentr-f. Herz-u-befasskre*, Février 1926.

Cade et Baral. — *Traitement de l'ulcère de l'estomac par les injections d'insuline.* Bull. Acad. médec. 18 février 1930.

David Chaussé. — *Sur l'action cardio-vasculaire comparée*

de la thyroïde et du pancréas. Thèse, Bordeaux, 1914.

Dimitracof. — *Traitement des ulcères gastro-duodénaux par un nouvel extrait pancréatique.* Vie Médical, 10 fév. 1930.

Dale et Laidlaw. — *Journal Physiol.*, London 1910, t. XLI, p. 318.

Farini et Roncato. — *Spull. azione ipotensiva del pancreas* Lo sperimentale 1910, t. LXIV, p. 49.

Ghedini. — *Gazetta degli ospedali*, 1908.

Giroux et Kisthinios. — *Les extraits pancréatiques désinsulinés en thérapeutique cardio-vasculaire.* Bull. et Mém. de Méd., 28 février 1930.

— *L'insuline dans le traitement de certaines formes d'angine de poitrine chez des sujets non-diabétiques*, Bull. Acad. de Méd., séance du 27 novembre 1928.

Gley et Kisthinios. — *L'action de l'insuline sur la pression artérielle.* Bull. Acad. de Méd., séance du 27 avril 1925.

— *Recherche sur la substance hypotensive du pancréas.* Presse Méd., mercredi 2 oct. 1929.

— *Sur l'action hypotensive des extraits pancréatiques.* C. R. Soc. de Biol., séance du 15 déc. 1925.

— *A propos de l'action des Extraits pancréatiques.* C. R. Soc. de Biol., séance du 18 janv. 1929.

— *L'étalonnage physiologique des substances hypotensives.* C. R. Soc. de Biol., séance du 9 février 1929.

— *Sur l'existence dans les extraits pancréatiques*

d'une substance distincte de l'insuline. C. R. soc. de Biol., séance 13 avril 1929.

— *Remarques à propos des communications récentes de L. Boivin, sur l'action hypotensive des extraits d'organe,* C. R. soc. de Biol., séance 15 juin 1929.

Heteny. — Wiener Arch.-Klin Medecin, n° 13, 29 mars 1927.

Kisthinios. — *L'action de l'insuline sur le système para-sympathique,* Thèse de Doctorat, Athènes, 1925.

Legrand et Legillon. — *A propos d'un récent article sur les propriétés hypotensives de l'Etrait pancréatique,* La Science Médicale pratique, 1er novembre 1929.

Lian. — *Maladies du cœur,* in Sergent.

Livon. — *Secrétions internes, glandes hypotensives,* C. R. Soc. de Biol., 1898, t. 4, p. 135.

Pachon. — *Considérations physiologiques sur les rapports fonctionnels du sympathique et des glandes endocrines,* Rapport présenté au XVIIe Congrès français de Médecine.

Quiserne. — *La médication pancréatique endocrinienne,* Paris Médical, 17 août 1929.

Swole, Vincent et Curtis. — *Depressor of tissue extracts Endocrinology* 1926, p. 484.

Vaquez. — *Maladies du cœur.*

Vaquez, Giroux et Kisthinios. — *De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de*

l'angine de poitrine, Presse Médicale, 2 octobre 1929.

Vaquez et Yacoel. — *Artérites sténosantes des membres Traitement par l'insuline*, Presse Médicale, 18 mai 1927.

Vaquez, Gley, Kisthinios. — *Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas*, C. R. Soc. de Biol., 20 avril 1929.

Villaret, Besançon (Justin) et Cachera. — *Recherches préliminaires sur les substances dites hypotensives retirées de certaines insulines*, Presse Médicale, 15 mai 1927.

Villaret, Besançon (J.) et Cachera. — *Nouvelles recherches sur certains Extraits pancréatiques dits « hypotenseurs »*, Presse Médicale, 28 déc. 1929.

Vincent et Sheen. — *The effects of intra vascular injections of Extracts of animal tissue*, Journ. of Physiol. 1903, t. XXIX, p. 242.

Yacoel et Boyer. — *Un cas de régression d'artérite chronique oblitérante non diabétique sous l'influence de l'insuline*, Bull. Acad. de Médec., 29 mars 1927.